

Johannesurt og depresjon

Når kan det anbefales og når er det kontraindisert?

Dimitra Kourouklidou



Prosjektoppgave ved det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

01.04.2009

Innhold

INNHold	1
1. ABSTRACT	2
2. INNLEDNING	3
3. METODE	4
3.1 DATAKILDER	4
3.2 SELEKSJON	4
4. NATURLEGEMIDLER OG DEPRESJON	5
4.1 HVA ER ET NATURLEGEMIDDEL?	5
4.2 UNIPOLAR DEPRESJON	6
5. JOHANNESURT (HYPERICUM PERFORATUM)	11
5.1 BAKGRUNN	11
5.2 FARMAKOKINETIKK OG EFFEKT	11
5.3 BRUKSOMRÅDE	12
5.4 HANDELSNAVN	12
5.5 DOKUMENTASJON AV ANTIDEPRESSIV EFFEKT	13
5.6 BIVIRKNINGER/INTERAKSJONER	16
6. DISKUSJON	18
6.1 JOHANNESURT SOM ANTIDEPRESSIVUM	18
6.2 JOHANNESURT MOT INNSOVNINGSBESVÆR	18
6.3 SIKKERHET	18
6.4 TILGJENGLIGHET	19
6.5 KONKLUSJON	20
TABELLER	21
KILDELISTE	22

1. Abstract

A literature study covering the use of St Johns Wort extract in the treatment of depression. It is a commonly used herb against depression, especially in Germany where it's one of the most commonly prescribed drugs against depression. In Norway, it's sold over the counter only at pharmacies and is a registered herbal medicinal drug.

The active components of St Johns Wort extracts are many, one of them, hyperforin, is believed to be the most important constituent acting as an antidepressant. Many studies have been conducted on the antidepressant effects of St Johns Wort and all of the RCT's included in this study have more or less come to the same conclusions.

St Johns Wort extracts are as effective as commonly used chemical antidepressants, and have fewer side effects. It is also an herb widely known for its potential to interact with other commonly prescribed medicines. This is believed to be a result of the potent effect of St Johns Wort extracts as inducers of the Cytochrome P 450 system in the liver. Especially inducing CYP 3A4, an enzyme in the Cytochrome P450 system, a system responsible for metabolising over 50% of all drugs. A consequence of this being decreased plasma levels of coadministered drugs resulting in less predictable therapeutic effect.

2. Innledning

Denne oppgaven handler om ett naturlegemiddel, Johannesurt, og dets antidepressive egenskaper. Johannesurt er i dag mest brukt for sine antidepressive egenskaper, men brukes også ved forbigående innsovningsvansker. Det selges i Norge reseptfritt på apotek, og er tilgjengelig for selvmedisinering. Ansvar for å unngå legemiddelinteraksjoner overlates dermed i større grad til pasienten, enn ved reseptbelagte legemidler. En grunnstein ved depresjonsbehandling, samtaleterapien, blir heller ikke ivaretatt ved selvmedisinering.

I denne oppgaven gjøres det kort rede for depresjon og naturlegemidler generelt, før det greies ut om Johannesurt og evidensen for å bruke denne ved depresjon. Det er viktig å ha kunnskap om Johannesurt, dels på grunn av dens store interaksjonspotensial, og dels på grunn av farene ved selvmedisinering.

I Europa er det ulik praksis når det gjelder behandling av depresjon. Mens Johannesurt er et reseptfritt preparat, beregnet til egenbruk i Norge, er den ett hyppig utskrevet preparat mot mild til moderat depresjon i Tyskland. (1;2). Der er Johannesurt også reseptpliktig fra 1.april 2009 ved bruk på denne indikasjonen, dog ikke ved indikasjonen lett depresjon (3).

Profesjonell hjelp mot depresjon er viktig da den potensielt kan være en alvorlig tilstand. Allmennheten ser ofte på alternativ medisin, som for eksempel Johannesurt, som ufarlig og sikker sammenlignet med ”kjemiske” antidepressiva, til tross for at disse også kan ha bivirkninger (4). Dette kan tenkes å øke den selvmedisinerte andelen av befolkningen. Finnes det egentlig støtte for å anbefale Johannesurt mot depresjon eller innsovningsvansker? Burde i så fall medikamentet være reseptbelagt?

Dette er en litteraturoppgave. Det finnes mye litteratur på Johannesurt, dens effekter og interaksjoner. I tillegg finnes det en god del litteratur om bruken av Johannesurt mot akkurat depresjon, og dette var noe jeg ville se nærmere på.

Jeg skulle også gjerne sett på effekten av Johannesurt ved innsovningsvansker, men valgte å utelate dette for å begrense omfanget av oppgaven.

3. Metode

3.1 Datakilder

Pubmed, Cochrane library, MedlinePlus, Felleskatalogen, Legemiddelverket, Svenska läkemedelsverket og lovdata. Her har jeg søkt etter preparatnavn på engelsk, latin, norsk og svensk. Søketermer i Cochrane library og pubmed ble så for eksempel “natural medicine AND hypericum”, “(hypericum OR hyperforin) AND depression”, “st.johns wort AND depression”, “(Johannesurt OR hyperforin) AND depresjon”, “(johannesört AND depression).”

Jeg fant på søk etter “(hypericum AND (insomnia OR sleep*)) OR (st johns wort AND sleep*)” 39 studier, der 4 virket relevante for bruk av Johannesurt ved søvnproblemer basert på abstract. Jeg skulle også gjerne sett på effekten av Johannesurt ved innsovningsvansker, men valgte å utelate dette for å begrense omfanget av oppgaven.

3.2 Seleksjon

Dette ble gjort etter på forhånd oppsatte kriterier for relevans ut fra data presentert i abstrakt. Dyre- og in vitro forskning, studier med lite eller ingen klinisk relevans ble ekskludert ved vurdering av klinisk effekt. For vurdering av farmakokinetiske egenskaper er dog in vitro forskning inkludert. Relevante artikler som ikke var tilgjengelige fra UiO nettverket ble bestilt fra universitets bibliotek.

4. Naturlegemidler og depresjon

4.1 Hva er et naturlegemiddel?

Naturlegemidler framstilles fra stoffer i naturen, oftest fra planter men det kan også komme fra dyreriket, mikroorganismer og salter og mineraler i opprinnelig eller bearbeidet form, jfr. legemiddelforskriftens § 1-3 (5).

Begrepene naturmiddel og naturlegemiddel kan til en viss grad skape forvirring. Derfor følger en kort redegjørelse for hva man legger i disse begrepene. Naturmidler er juridisk definert som mat, og kontrollinstansen er mattilsynet (6). Naturlegemidler må derimot godkjennes av statens legemiddelverk, etter kriterier angitt under, dersom definisjonen ikke er gitt i forskrift om legemiddelklassifisering (7). Hva som tillates i markedsføringen markerer også et skille mellom naturmidler og naturlegemidler. Syse-utvalget definerte i 2003 en rekke utsagn som ikke kan brukes i markedsføringen av naturmidler og helsekostprodukter. Det er ikke tillatt å reklamere med for eksempel dokumentert helsefremmende effekt uten at dette medfører krav om godkjenning som naturlegemiddel (8). Altså gjelder ikke de samme strenge kravene til kontroll med kvalitet, innhold og konsentrasjoner av innholdsstoffer i produkter som markedsføres som naturmidler (ibid).

For at et produkt skal godkjennes som naturlegemiddel, må det kunne dokumenteres at innholdsstoffet har vært i bruk i Europa eller Nord-Amerika i minst 30 år eller at forskning støtter den tradisjonelle bruken. Det skal ha anerkjent effekt og være tilstrekkelig sikre (9). Kravene til naturlegemidlers kvalitet er like strenge som for vanlige medikamenter. Og det kreves at bruksområdet skal være til "lettere" sykdomstilstander som ikke krever legekontakt – hvis ikke må de være markert med en anbefaling om å oppsøke lege før man benytter preparatet (ibid). Naturlegemidler kan bare tas oralt, på hud eller lokalt på slimhinner. Det skal heller ikke være tilsatt kjemisk definerte virksomme stoffer eller blandninger av slike stoffer – dette inkluderer også isolerte definerte bestanddeler fra planter og dyr. Naturlegemidler skal selges reseptfritt (5;9).

Naturlegemidler er tilgjengelige gjennom apotek, helsekosthandel, dagligvarebutikker eller postordre, med unntak av Johannesurt som bare er tillatt for salg gjennom apotek. Dette skyldes bivirkninger og rapporter som har vist at Johannesurt kan påvirke effekten av andre legemidler (9). Det finnes heller ikke dokumentasjon for sikkerheten av mange naturlegemidler og liknende midler til gravide, ammende og barn. Enkelte urter kan være skadelige for disse gruppene, og bruk av naturlegemidler anbefales derfor kun etter råd fra lege (ibid).

4.2 Unipolar depresjon

4.2.1 Definisjon og inndeling

Depresjon er en vanlig folkesykdom. Sykdommen karakteriseres av episoder med patologisk senket stemningsleie og/eller følelsemessig avflatning samt nedsatt funksjon. Diagnosen settes etter kriterier fra DSM-IV eller ICD-10. Graden av depresjon må i tillegg vurderes, og deles det inn i lett, mild, moderat og alvorlig depresjon. Verktøy for gradering av depresjon er gjennomgått under. Pasienter har ofte nedsatt selvtillit og videre kan man se symptomer som skyldfølelser, søvnvansker og psykomotorisk hemning eller agitasjon, dessuten svekkes kognitive evner. Spesielt i allmennpraksis kan depresjon ytre seg som somatiske plager. Selvmordstanker er vanlige og kan utgjøre en stor risiko for disse pasientene. Dette er derfor ytterst viktig å kartlegge.

Det er fortsatt mye vi ikke vet om depresjon. Studier har vist en genetisk disposisjon, men heritabiliteten antas ikke å være større enn 30 % (10). Utløsende faktorer hos disponerte individer kan være psykososiale påkjenninger som for eksempel brudd i intime relasjoner eller tap av sosial status. Andre utløsende faktorer kan være somatiske sykdommer som for eksempel hjerneslag, hjerteinfarkt og bruk av rusmidler.

Det er økende forekomst av lettere depresjoner, og høyest prevalens ses i urbane strøk. Livstidsprevalensen av depresjon er for kvinner 20-25 % og for menn 10-15 %. Til enhver tid vil om lag 5 % av befolkningen ha depressive plager som kan behandles. Bare halvparten av disse søker hjelp (10;11).

Den enkleste måten å måle depresjonsintensiteten på er Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). MADRS er også et utmerket instrument for å måle behandlingseffekt. Det er inndelt i skårssystem. En skår under 20 poeng tyder på mild, vanligvis forbigående depresjon. Skår rundt 20-35 tyder på moderat intensitet og mindre tendens til spontan remisjon, og at det kan være nyttig med farmakoterapi eller samtaler. Skår over 35 poeng ses oftest hos alvorlig deprimerte og her er farmakoterapi nesten alltid indisert. Et tilsvarende system for gradering av depresjon er Hamilton rating scale for depression (HAMD). Hamilton foreslo i 1960 et verktøy for å gradere depresjon med 17 kategorier som undersøkes med gradering av 21 spørsmål (12).

Verken MADRS eller HAMD er diagnostiske verktøy. Man bruker i Norge derfor ICD-10 kriteriene for å stille diagnose. Her kreves det at minst to grunnsymptomer og minst to tilleggssymptomer er til stede i samme 14-dagers periode for at pasienten skal få diagnosen "depressiv episode" (10). The Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders (DSM-IV) er et diagnoseverktøy som tilsvarer ICD-10 i andre land.

Den nærmeste ekvivalenten til ICD-10's "depressiv episode" er der "major depressive disorder" (MDD). Ved depresjon er serotonerg nevrotransmisjon vanligvis nedsatt, og dette kan vise seg ved dyster sinnsstemning, angst, irritabilitet og forandringer i søvn og matlyst. Svekket noradrenerg transmisjon kan føre til lite energi, mens svekket dopaminerg nevrotransmisjon fører til manglende opplevelse av glede, motivasjon og tilfredsstillelse. Depresjoner kan føre til nedsatte kognitive funksjoner med redusert oppmerksomhet, hukommelse og evne til planlegging. Funnene er mest uttalt hos de mest deprimerte pasientene.

4.2.2 Farmakologisk behandling

Tabellen nedenfor lister noen antidepressive medikamenter (11). Førstevalg ved farmakologisk behandling av depresjon er nyere antidepressiva. Dette er: selektive serotoninreopptakshemmerne (SSRI), presynaptiske α_2 -reseptorantagonister som samtidig er postsynaptiske 5-HT₂-antagonister, rene noradrenalinreopptakshemmere (NRI), kombinerte serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI) og selektive, reversible hemmere av monoaminoksidase A (10). Disse gir mindre bivirkninger da de påvirker kolinerg og histaminerg transmisjon i mindre grad. De anses ikke mer effektive enn eldre antidepressiva, men er mindre giftige ved overdose.

Førstevalg i farmakologisk behandling mot milde og moderate depresjoner er SSRI. Trisykliske antidepressiva (TCA) som amitriptylin bør forbeholdes mer alvorlige depresjoner og depresjoner som behandles på sykehus. Man kan også bruke legemidler som hemmer både serotonin og noradrenalin (SNRI) ved alvorlig depresjon (11). Det skal til sist nevnes at psykoterapi i vid forstand alltid er indisert og at effekten av psykoterapi kan være likverdig farmakologisk behandling ved lett til moderat depresjon (10;11).

Tabell 4.1 Farmakologisk virkningsmekanisme

Hovedsaklig virkningsmekanisme	Legemiddel	Handelsnavn
Ikke-selektive monoaminreopptakshemmere Tri/tetrasykliske antidepressiva (TCA)	Amitriptylin Klomipramin Nortriptylin Trimipramin	Sarotex Anafranil Noritren Surmontil
Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI)	Citalopram Escitalopram Fluoxetin Fluvoksamin Paroksetin Sertralin	Cipramil Cipralext Fontex Fevarin Seroxat Zoloft
Selektiv noradrenalinreopptakshemmer (NRI)	Reboxetin	Edronax
Serotonin- og noradrenalin- reopptakshemmer (SNRI)	Venlafaksin	Efexor
Presynaptisk alfa2-reseptorblokkere	Mirtazapin Mianserin	Remeron Tolvon
Reversibel MAO-A hemmere	Moklobemid	Aurorix
Ikke selektive MAO hemmere (lisenslegemiddel)	Fenelzin Tranlylcypromin	Nardil Parnate

4.2.3 Bivirkninger og kontraindikasjoner

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI)

SSRI gir ofte bivirkninger i form av gastrointestinale plager. Kvalme ses ofte i oppstarten av behandlingen, men avtar gjerne i løpet av 1-2 uker. Diaré forekommer også relativt hyppig. Andre vanlige bivirkninger er hodepine, svette, skjelvinger og somnolens, men insomni ses også. Vedvarende seksuelle bivirkninger som nedsatt libido, anorgasmi, forsinket ejakulasjon forekommer hos 20-30 % (13). Ved langtidsbruk er det ikke uvanlig med vektøkning.

Det er forskjell i bivirkningsprofil innen SSRI gruppen. Paroksetin for eksempel har sterkest antikolinerg virkning og kan gi tilsvarende bivirkninger. Fluoksetin synes å være det midlet som gir mest agitasjon, uro, angst, rastløshet og ev. akatisi (ibid).

Kontraindikasjoner for bruk av SSRI er samtidig bruk av MAO-hemmere.

Brå seponering kan gi abstinensreaksjoner. Symptomene er svimmelhet, koordinasjonsforstyrrelser, hodepine, irritabilitet, kvalme, parestesier (ofte som følelse av elektriske støt), kortvarig desorientering (13). Abstinensreaksjoner motvirkes ved langsom nedtrapping av dosen over flere uker.

Serotonin- og noradrenalin- reopptakshemmer (SNRI)

Som ved andre antidepressiva bedres depresjonen mest i de første 2 ukene, men det kan ta 3-4 uker før bedringen er komplett.

SNRI er velegnet hos eldre fordi de har lite antikolinerge, antihistaminerge og alfa₁-adrenerge egenskaper. Dette gir lav toksisitet, lite sedasjon og begrenset potensial for vektøkning (ibid).

Venflaksin kan ifølge noen studier gi en liten økning av selvmordstanker og -forsøk. Man bør derfor være tilbakeholden med å forskrive disse midler til barn og ungdom.

Bivirkninger er oftest milde og avtar, som ved SSRI, gjerne i løpet av de første ukene. De serotonerge bivirkningene er de samme som ved bruk av SSRI (ibid). Uro, øket angst og agitasjon tidlig i behandlingen kan skyldes både noradreerg og serotonerg stimulering. Hos noen kan dette være særdeles plagsomt og utløse selvmordstanker.

Langsom seponering av dosen over flere uker vil motvirke seponeringsreaksjoner som kan forekomme på grunn av den serotonerge virkningen (13). Symptomene er de samme som ved brå seponering av SSRI.

Tri/tetrasykliske antidepressiva (TCA)

Virkning ses gradvis i løpet av dager eller uker. TCA har lignende bivirkningsprofil som SSRI, men mer uttalt. Den har sentral og perifer antikolonerg virkning og dette ytrer seg i form av psykiske plager, som forvirring hos eldre, munntørrehet, obstipasjon og vannlatingsbesvær (13).

TCA må ikke brukes hos pasienter som brukt irreversible, uselektive MAO hemmere i løpet av de siste 2 uker. Ellers finnes ingen absolutte kontraindikasjoner (ibid). Men forsiktighet bør vises hos eldre på grunn av økt forvirring og falltendens.

Brå seponering kan og for TCA gi abstinenssymptomer, antagelig mest pga. den antikolinerge virkningen. Gastrointestinale plager, søvnløshet, angst, uro ses relativt hyppig (ibid). Også dette motvirkes med langsom nedtrapping over flere uker.

Presynaptisk alfa2-reseptorblokkere

Initial søvnighet er en meget vanlig bivirkning. Av og til ses hodepine, svimmelhet, tremor, kvalme, obstipasjon, vektøkning og eller munntørrehet (ibid). Preparatet kan

derfor kombineres med SSRI, TCA eller moklobemid, der disse ikke alene har hatt tilfredsstillende effekt eller der pasienten er plaget med søvnplager.

Det kan ta flere uker før full effekt av legemidlet. Vanligvis er bedringen likevel stor de første ukene. Brå seponering gir oftest ingen abstinenssymptomer.

Reversible MAO-hemmere

Reversible MAO-hemmere har generelt lite bivirkninger, også ved brå seponering. Bivirkningsprofilen er som ved bruk av SSRI. Det finnes ingen absolutte kontraindikasjoner, men det bør ikke brukes med TCA, SSRI eller SNRI (13).

5. Johannesurt (*Hypericum Perforatum*)

5.1 Bakgrunn

Johannesurt er tradisjonelt brukt i folkemedisinen mot nervøse besvær siden middelalderen (14). I dag er det mest kjent i behandling mot depresjon. Johannesurten inneholder flere ulike substanser med dokumentert biologisk aktivitet. De som har fått størst interesse er naphthodiatronene hypericin og pseudohypericin, en lang rekke flavonoider og phloroglucinolene hyperforin og adhyperforin (15). Det ser ut til å være hyperforinkonsentrasjonen som avgjør effekten og interaksjonene, men det er gjort for lite studier på de andre komponentene isolert for å kunne trekke en sikker konklusjon (16). Etter det man vet per i dag må det totale ekstraktet anses som den aktive komponent. En god del data tyder dessuten på at det er flere grupper av aktive stoffer i Johannesurt som bidrar til den antidepressive effekten (15).

5.2 Farmakokinetikk og effekt

Det finnes tilstrekkelige interaksjonsstudier og case reports som indikerer at Johannesurt inducerer cytokrom P450 enzymer (særlig CYP3A4) og transportproteiner som P-glykoproteiner (15-17). To andre studier har i tillegg vist inhibisjon av CYP systemet ved bruk av Johannesurt (18;19). Inhibisjon av CYP systemet antas dog ikke å være involvert i den økte legemiddelsmetabolismen som ses ved samtidig bruk av Johannesurt (19).

Cytokrom P450 systemet er involvert i levermetabolisering av over 50 % av alle legemidler, og kan derfor føre til alvorlige interaksjoner mellom legemidler. Komedikasjon med hypericumekstrakt kan føre til dramatisk reduksjon i plasmanivået av det ko-administrerte legemiddelet, og dermed også redusert klinisk effekt (20).

Den antidepressive mekanismen er i følge en studie publisert av Beerhues i 2006 at hyperforin, en komponent i hypericum ekstrakt, er en bredspektret inhibitor av neurotransmittor reopptak av blant annet serotonin, noradrenalin, dopamin, glutamat og gamma-aminobutyren syre (GABA) (20). Den underliggende mekanismen er at hyperforin forhøyer Na^+ konsentrasjonen ($[\text{Na}^+]$) intracellulært og dermed inhiberes det gradientdrevne neurotransmitteropptaket. Denne effekten på $[\text{Na}^+]$ tilskrives aktiveringen av selektive kation kanaler. I motsetning er syntetiske antidepressiva kompetitive inhibitorer for 1-2 bindingssteder på transportører ved transmitter bindingsstedet (20). Derfor anses hyperforin ikke bare strukturelt, men også funksjonelt som et nytt antidepressivum. Denne stigningen av intracellulært natrium ved bruk av hyperforin, som forklaring til dets effekt ved depresjon ble vist allerede i

1999, i en artikkel publisert i The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics (21). De andre komponentene i hypericum man har vist at er aktive, bidrar kanskje også til effekten av Johannesurt mot depresjon (20). Man tror den synergistiske effekten av alle aktive substanser er mer effektiv enn enkeltstoffene alene. Men det kreves flere studier på de individuelle aktive komponentene i Johannesurt for å bevise dette (15;16).

5.3 Bruksområde

Indikasjon for bruk av Johannesurt er tilnærmet lik for alle de fem ulike preparatene som finnes i Norge: lett uro, forbigående innsovningsbesvær og ved lett nedstemthet. (22)

Som tidligere nevnt er det i Tyskland et hyppig utskrevet preparat mot mild til moderat depresjon. (1;2).

Johannesurt kan forårsake mange alvorlige interaksjoner med reseptbelagte legemidler, andre plantebaserte preparater og kosttilskudd. Derfor bør de som bruker Johannesurt kontakte lege før bruk og preparatet selges kun på apotek i Norge.

5.4 Handelsnavn

Johannesurt selges under flere forskjellige navn. De preparater som selges som godkjente naturlegemidler i Norge er vist i tabellen under (9;22).

Tabell 5.1 Johannesurt

Handelsnavn	Producent	Administrasjon	Dose*	Johannesurt, mg.	Totalhypericin, µg
Calmigen	Sano-Pharm	Tabletter	2 dgl	150	450
Depasin	Naturkost S. Rui	Tabletter	2 dgl	133-176	500
Hypericum	Stada	Kapsler	1 dgl	425	750-1300
Libramin	Pharbio	Tabletter	1x2 dgl	270	Ikke angitt
Perika	Schwabe	Tabletter, filmdrasjert	1x2 dgl	300	Ikke angitt
Velzina	Mezina	Kapsler	1 dgl	231-333	900

*Anbefales ikke til barn under 12 år.

5.5 Dokumentasjon av antidepressiv effekt

Her følger en gjennomgang av kunnskapsgrunnlaget for bruk av Johannesurt ved behandling av depresjon. Noen originalartikler vil bli presentert, etterfulgt av en stor metaanalyse.

5.5.1 Randomisert kontrollert studie, Hypericum vs placebo

En studie fra 2006 (24) sammenlignet Johannesurtekstraktet WS[®] 5570 med placebo hos pasienter med mild til moderat MDD ifølge DSM IV kriteriene. Her så man på effekten av Johannesurt i to ulike doser; 600mg daglig og 1200mg daglig tatt i to doseringer på 600mg hver.

Metode

Denne studien ble gjort dobbelblindet, randomisert og placebokontrollert. Behandlingen gikk over 6 uker. For å måle resultat tok man primært utgangspunkt i endring i totalscore av "17-item Hamilton Rating Scale For Depression" (HAMD-17) fra dag 0 til slutten av studien. Sekundært så man og på "responder"/"remission" rate, der man definerte pasienter med en total HAMD nedgang på 50 % mellom dag 0 og dag 42 som respondere. Remisjon definertes som en HAMD score på ≤ 7 poeng ved dag 42. Andre sekundære målemetoder for behandlingseffektivitet var totalscore på test som "Clinical Global Impressions Scale", MADRS og selvbedømt score i "Beck Depression Inventory".

Resultat

Resultatene ved dag 42 er angitt i tabellen under:

Tabell 5.2 Johannesurt vs placebo. Resultat etter 6 uker (24).

HAMD score	WS®5570 600mg/d N=119	WS®5570 1200mg/d N=124	Placebo N=81
Gjennomsnitts- reduksjon vs dag 0 (%)	57,9 %	57,1 %	16,7 %
P-verdi vs placebo	< 0,001	<0,001	

Konklusjonen av denne studien var at Hypericum ekstrakt WS[®] 5570, i begge doser, er sikker og mer effektiv enn placebo i behandlingen mot mild til moderat unipolar MDD. Den viste og at Johannesurt i begge doser var vel tolerert, dog med noe høyere bivirkningsprofil enn placebo (24).

5.5.2 Randomisert kontrollert studie, Hypericum vs flouxetin / placebo

En annen studie (25), sammenlignet effekten av Johannesurt med både flouxetin og placebo. Ved hjelp av strukturerte intervjuer av 180 inkluderte, hadde man etter en uke bare 135 pasienter igjen med sikker MDD etter DSM IV kriterier.

Metode

Den resterende populasjonen med sikker MDD ble så randomisert og deretter dobbelblindet behandlet i 12 uker med Johannesurtekstrakt (LI-160, 900 mg daglig), flouxetin (20 mg daglig) eller placebo. For å måle effekt av behandling brukte man HAMD-17 og analyse av covarianter ble brukt for å sammenligne sluttscor av HAMD-17 over de tre gruppene. Baseline HAMD innen hver gruppe ble betraktet som kovariant.

Resultater

Resultatene viste en lavere gjennomsnitt score HAMD 17 i Johannesurt gruppen (n=45; gjennomsnitt \pm SD, 10,2 \pm 6,6) sammenlignet med flouxetin gruppen (n=47; 13,3 \pm 7,3; P < 0,03) og en trend mot lignende funn relativt til placebogruppen (n= 43; 12,6 \pm 6,4; P = 0,096). Det ble og sett en trend mot høyere remisjonsrate i Johannesurtgruppen (38 %) sammenlignet med flouxetingruppen (30 %) og placebogruppen (21 %). Statistisk signifikans ble satt til P < 0,05 (25). Grunnen til at statistisk signifikans ikke kunne påvises i Johannesurtgruppen sammenlignet med placebogruppen, antas i denne studien å være på grunn av at den planlagte gruppestørrelsen ble 25 % mindre en forventet. Man hadde forventet en populasjon på 180 og fikk etter å ha ekskludert de som ikke møtte inklusjonskriteriene bare 135 igjen (25).

5.5.3 Randomisert kontrollert studie, hypericum vs flouxetin / placebo

En svensk studie fra 2005(26), sammenligner Johannesurt med fluoxetin ved mild til moderat depresjon.

Metode

Dette var en randomisert, dobbelt blindet studie som inkluderte 163 pasienter fra 15 ulike allmennpraktiske sentre.

Resultater

De konkluderte med at Johannesurt er bedre tolerert enn fluoxetin, men at det ikke kunne vises en bedre effekt for Johannesurt eller fluoxetin sammenlignet med placebo. De ulike svenske etiske komiteene som godkjente studien, godkjente dog ikke behandling med placebo lenger enn fire uker, og derfor var det vanskelig å trekke en sikker konklusjon. Med hjelp av Hamilton Depression Scale og MADRS, viste studien en "stor" eller "veldig stor" forbedring hos 46 % av hypericum-, 41% av fluoxetin- og 40% av placebogruppene etter 4 uker. Etter 6 uker vistes en tilsvarende forbedring hos 57 % av hypericumgruppen sammenlignet med 50 % av fluoxetingruppen. Ved striktare kriterier for remisjon (slutt HamD <8) for å vurdere behandlingssuksess, viste både hypericum og fluoxetin signifikant superioritet over placebo (26).

5.5.4 Artikkel fra Tidsskrift for den norske legeforening

En artikkel fra Tidsskrift for den norske legeforening 2/2009 konkluderer og med at Johannesurt er effektivt mot depresjon, men at dette ikke nødvendigvis har betydning i helbredelse av sykdommen (27). Det er dog vist at Johannesurt er bra i langtidsprevensjon mot tilbakefall av depresjon (28).

5.5.5 Metaanalyse, 29 RCT

I en stor metaanalyse fra 2008 (2), inkluderte man totalt 29 studier med totalt 5489 pasienter, hvorav 18 av studiene sammenlignet hypericum ekstrakt mot placebo og de resterende 17 sammenlignet hypericum ekstrakt med klassiske antidepressive medikamenter. De aller fleste var i allmennpraksis setting og hele 18 av de 29 studiene var fra Tyskland. Kravene for inkludering var at det var randomiserte, dobbelt blindete studier der alle pasienter hadde diagnosen "major depressive disorder" ifølge DSM IV eller ICD-10 og pasientene var voksne (over 16 år), at det var brukt bare Johannesurt preparater og ikke kombinasjoner med andre naturmidler og at de antidepressive som bruktes var adekvate, altså ekskluderte man studier der det var brukt lavere doser enn anbefalt eller preparat som ikke lenger er anbefalt mot depresjon så som for eksempel benzodiazepiner. Videre skulle behandlingstiden være i minimum fire uker.

Resultat var målt som respons rate ratio (RR) (respons rate ratio). RR på høyre enn 1 indikerer bedre respons i hypericum gruppene. Placebogruppene viste heterogenitet i RR. Av de 18 viste 9 større studier en RR på 1.28 (95 % konfidensintervall (CI), 1.10-

1.49), de resterende 9 mindre studiene gav en RR på 1.87 (95 % CI, 1.22-2.87). Studien som sammenlignede med klassiske antidepressive gav ett statistisk homogent svar. Sammenlignet med tri- eller tetracykliske antidepressiva (5 studier) fant man en RR på 1.02 (95 % CI, 0.90-1.15). I SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors) gruppene (12St) fant man en RR på 1.0 (95 % CI, 0.9-1.11). Det skal nevnes at i alle grupper viste studier fra tysktalende land en klar favorisering av hypericum. Det viste seg at pasienter som var blitt gitt hypericum ekstrakt mer sjelden droppet ut av studiene pga bivirkninger enn pasienter som gavs eldre antidepressiva. Konklusjonene var at hypericum ekstrakt testet i de inkluderte studiene (2):

- a) Er bedre enn placebo hos pasienter som lider av MDD (major depressive disorder).
- b) Er tilnærmet like effektivt som klassiske antidepressive.
- c) Har færre bivirkninger enn klassiske antidepressive.

5.5.6 Oppsummering av studiene

Alle presenterte studier indikerer en gunstig effekt av Johannesurt mot depresjon. Den ser ut til å være like god i behandlingen mot depresjon som klassisk brukte antidepressiva og den har en gunstigere bivirkningsprofil.

5.6 Bivirkninger/interaksjoner

Johannesurt i anbefalte doser er godt tolerert av de fleste som bruker det. De vanligste bivirkninger er lettere magebesvær og allergiske reaksjoner. Fotosensibilisering er mulig, spesielt hos personer med lys hud (9;29).

I tidligere studier har Johannesurt vært assosiert til gjennombruddsblødninger og uønskede graviditeter hos kvinner som samtidig brukte p-piller. En nyere studie fra 2009 ser ut til å kunne avvise den teorien og viser til at det antageligvis skyldes Johannesurt (dosert 900 mg dgl.) med høye doser hyperforin (20-35 mg). Man har i den studien konkludert med at Johannesurt som inneholder lavere doser hyperforin mindre sannsynlig interagerer med perorale prevensjonsmidler (30).

Det finnes mange interaksjonsstudier og case reports som indikerer at Johannesurt induserer cytochrom P450 enzymer (særlig CYP3A4) og transportproteiner som P-glycoproteiner (16;17). Dette ser ut til å korrespondere til mengden hyperforin som finnes i produktet. Johannesurt med mindre hyperforin ser ikke ut til å gi like mye interaksjoner. Det at Johannesurt påvirker blant annet cytochrom 450 systemet gir konsekvenser ved bruk av visse andre legemidler, som metaboliseres via det samme systemet, i form av økt konsentrasjon av disse. I tabellen under står noen eksempler

(16;29). En teori er at det ikke er Johannesurten i seg selv som skaper risikoer for pasienter ved ko-medikasjon. Derimot mener man at medikamenter med smalt terapeutisk spekter, som warfarin, antidepressiva og immunosuppressive, kan påvirkes i mye større grad ved endring i CYP450 systemet enn medikamenter som har større terapeutisk spekter og dermed tåler forandringer i CYP450 systemet bedre. Da disse interaksjonene ses som uvanlige, dras konklusjonen at hypericum preparater kan anses sikrere enn for eksempel antidepressive (17).

Tabell 5.3 Rapporterte legemiddels interaksjoner med Johannesurt preparater.

Legemiddelkategori	Legemiddel	Mulig interaksjonsmekanisme
Cytosktatika	Imatinib, Irinotecan	CYP 3A4 induksjon
HIV midler	Indinavir, Nevirapin	CYP 3A4 og MDR1* induksjon
Immunosuppressive	Ciklosporin, Tacrolimus	CYP 3A4 og MDR1* induksjon
Antikoagulantia	Warfarin.	CYP 2C9 induksjon
Opiater	Methadon	CYP 3A4 induksjon
Kardivaskulære legemidler	Digitoksin	MDR1* effluks aktivitet induisert

* MDR1 er et P-glykoprotein

Det finnes studier som viser på at Johannesurt i kombinasjon med antidepressive som hemmer serotonin reopptak (SSRI), kan gi serotonergt syndrom. Dette på bakgrunn av at både Johannesurt og disse antidepressive øker mengden tilgjengelig serotonin i synapsespalten og dermed kan gi overstimulering (31;32). Serotonergt syndrom er en potensielt livstruende tilstand med en rekke neurologiske symptomer som følge av serotonerg hyperstimulering av det sentrale nervesystemet.

6. Diskusjon

6.1 Johannesurt som antidepressivum.

Ifølge en rekke rapporter anses Johannesurt effektivt mot depresjon. Tidligere studier oppsummert i en metaanalyse i 1995 viste at Johannesurt var effektivt mot mild til moderat depresjon, men man var fortsatt usikker på effekten av Johannesurt i bruk mot alvorlig depresjon (33). Nyere studier har dog vist at Johannesurt er like eller mer effektivt enn standard antidepressiva (2;25;34) og placebo (24;25) og har mindre bivirkninger når anvendt mot depresjon (2;34).

Da disse studiene er randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert, konkluderer med like god effekt og færre bivirkninger så burde man anbefale Johannesurt mot depresjon. Hermed kunne man kanskje øke pasienters compliance, på grunn av reduserte bivirkninger. I tillegg vil problemet, og den potensielle faren, ved autoseponering på grunn av bivirkninger som kan ses hos pasienter som bruker SSRI være mindre.

6.2 Johannesurt mot innsovningsbesvær

Johannesurt selges med blant annet innsovningsbesvær som indikasjon. Søk på Pubmed og andre relevante kilder gav ingen relevante treff. Jeg kan dermed ikke se at det finnes evidens for å kunne anbefale Johannesurt mot innsovningsbesvær. Grunnen til at denne markedsføringen allikevel tillates, er at man har kunnet påvise tradisjonelt bruk med dette formålet, jfr legemiddelforskriftens § 4-8a (5).

6.3 Sikkerhet

Som for alle andre medikamenter finnes det alltid risiko for interaksjoner og bivirkninger. Johannesurt anses å gi lite bivirkninger, men har derimot en lang liste med interaksjonspotensialer. Grunnet tallrike interaksjoner med ellers viktige medikamenter, jevnfør listen med interaksjoner over, bør preparatet brukes med stor forsiktighet om ikke kontraindiseres hos individer som står på disse medikamentene. En annen side av saken er sikkerhet ved seponering av Johannesurt. Da dette har induert CYP systemet over like lang tid som pasienten brukt Johannesurt, finnes det en reell mulighet for at det komedikasjonen får økt effekt etter seponering. Pasienter som får seponert Johannesurt bør dermed overvåkes i seponeringsfasen. Det tar opp til 2 uker før Johannesurt er ute av systemet.

Johannesurt anses, ifølge de aller siste store metaanalysene som er gjort på dette emne, like effektivt som ”standard” antidepressive men desto sikrere med hensyn til bivirkninger. På denne bakgrunn synes jeg det er vanskelig å argumentere mot en praksis der man anbefaler Johannesurt som førstevalg i behandlingen mot mild til moderat depresjon. I det minste kan man foreslå Johannesurt som et alternativ.

Det finnes ikke tilstrekkelig dokumentasjon for sikkerheten av mange naturlegemidler og liknende midler til gravide, ammende og barn. Enkelte urter kan være skadelige for disse gruppene, og bruk av naturlegemidler anbefales derfor kun etter råd fra lege(9).

Det er godt dokumentert at Johannesurt er like effektivt som andre vanlig brukte antidepressiva ved depresjon.

6.4 Tilgjengelighet

Naturlegemidler med Johannesurt er ikke reseptbelagt i Norge. I henhold til kapittel 8 i forskrift om legemidler, er det Statens legemiddelverk som fastsetter hvorvidt et legemiddel skal være reseptbelagt (5). Av legemiddelforskriftens § 8-2 fremgår det at det skal legges særlig vekt på følgende kriterier (ibid):

- a) trenger leges, tannleges, veterinær eller fiskehelsebiologs medvirkning for å brukes, eller for å kontrollere virkning og/eller bivirkning
- b) direkte eller indirekte kan medføre helsefare ved feilbruk
- c) ikke er ferdig utredet med hensyn til virkninger eller bivirkninger
- d) er beregnet til parenteral bruk

I det følgende vil jeg presentere argumenter for og imot en slik praksis. Argumentene kan deles i to kategorier, enten med utgangspunkt i legemiddelets egenskaper (a-d) eller med bakgrunn i den tilstand legemiddelet brukes mot (a).

Risikoer ved bruk av Johannesurt er særlig forbundet med interaksjoner ved samtidig bruk av reseptbelagte legemidler. Det er derfor viktig at dette diskuteres ved foreskrivning av legemidler som kan interagere med Johannesurt. Dersom Johannesurt også var reseptbelagt, ville det innebære en ekstra sikring mot at for eksempel SSRI eller warfarin kombineres med Johannesurt.

Med tanke på at depresjon medfører økt risiko for suicid, kan det være fornuftig at en lege kontrollerer virkningen av behandlingen (a). Videre ser man at om lag halvparten av pasientene med behandlingstrengende depresjon ikke kontakter lege. Det er mulig at flere ville tatt kontakt med helsevesenet dersom Johannesurt ikke var tilgjengelig for selvbehandling av depresjon. Samtaleterapi har også en sentral posisjon i behandling av depresjoner av alle alvorlighetsgrader. En selvsagt, men nødvendig,

forutsetning er jo nettopp at de aktuelle pasientene tar kontakt med helsevesenet. Et mulig hinder mot å kontakte lege hos pasienter som ønsker å benytte naturlegemidler, kan være en forventning om at legen kun tilbyr syntetiske antidepressive.

For å oppsummere og konkludere om hvorvidt Johannesurt burde være reseptpliktig, vil jeg igjen vise til legemiddelforskriftens kriterier over. Det er ikke bruken av Johannesurt alene som trenger leges medvirkning ”for å kontrollere virkning og/eller bivirkning” (a), men den samtidige bruken med andre reseptpliktige legemidler. Med tanke på å følge opp depresjonen, er det nok ikke realistisk at flere med behandlingstrengende depresjon ville oppsøkt lege dersom Johannesurt var reseptbelagt. Videre er det legemiddelet, og ikke indikasjonen, som danner grunnlaget for legemiddelverkets beslutning om reseptplikt. Johannesurt kan indirekte ”medføre helsefare ved feilbruk” (b), men dette er igjen en risiko ved samtidig bruk av andre reseptbelagte legemidler. Naturligvis er Johannesurt ”ikke er ferdig utredet med hensyn til virkninger eller bivirkninger” (c), men det er heller ikke så lite studert at dette ville utgjøre et argument for reseptplikt. Johannesurt er ikke aktuelt for parenteralt bruk (d). Denne gjennomgangen av legemiddelforskriftens kriterier for reseptplikt tyder på at det er riktig å tilby Johannesurt reseptfritt.

Dermed er det pasientens, farmasøytens, forhandlerens og legens ansvar å forhindre uheldige bivirkninger – særlig med tanke på interaksjoner. Man har prøvd å hindre uheldige interaksjoner ved at det ved salg av Johannesurt skal spørres etter samtidig bruk av legemidler. Programvaren i kassen sikrer dette ved at det automatisk kommer opp en liste med spørsmål om aktuelle legemidler. Dette hadde kanskje hjulpet mange flere om det ble praktisert. I samtale med ett par farmasøyter virker det som at spørsmålene bare stilles til kunder som virker usikre (23). Dermed er det desto viktigere at leger husker å inkludere naturlegemidler og helsekostprodukter i medikamentanamnesen.

6.5 Konklusjon

Johannesurt kan på bakgrunn av den dokumenterte effekten brukes som behandling mot depresjon hos tidligere friske individer. Sikkerheten ser ut til å være god ved monoterapi men forsiktighet må utvises ved komorbiditet, spesielt på bakgrunn av de potente interaksjonene med andre medikamenter.

Tabeller

TABELL 4.1 FARMAKOLOGISK VIRKNINGSMEKANISME	8
TABELL 5.1 JOHANNESURT	12
TABELL 5.2 JOHANNESURT VS PLACEBO. RESULTAT ETTER 6 UKER (24).	13
TABELL 5.3 RAPPORTERTE LEGEMIDDELS INTERAKSJONER MED JOHANNESURT PREPARATER.	17

Kildeliste

1. Clement K, Covertson CR, Johnson MJ, et al. St. John's wort and the treatment of mild to moderate depression: a systematic review. *Holist Nurs Pract* 2006; 20: 197-203.
2. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD000448.
3. Klimke K. Berliner Budget Bulletin 04/08 - Arzneimittelverordnungen. KV Berlin 2008 October 30 Available from: URL: http://www.kvberlin.de/40presse/50publikation/10bubu/2008/04/10arzneimitte/1verordnungen/seite_2.pdf
4. Linden M, Wurzendorf K, Ploch M, et al. Self medication with St. John's wort in depressive disorders: an observational study in community pharmacies. *J Affect Disord* 2008; 107: 205-10.
5. Helse- og omsorgsdepartementet. Forskrift om legemidler (legemiddelforskriften). Lovdata 1999 December 22 Available from: URL: <http://www.lovdata.no/cgi-wift/ldles?doc=/sf/sf/sf-19991222-1559.html>
6. Henriksen Ph. Naturmiddel - Store Norske Leksikon. Store Norske Leksikon 2009 Available from: URL: <http://www.snl.no/naturmiddel>
7. Helse- og omsorgsdepartementet. Forskrift om legemiddelklassifisering. lovdata no 1999 December 27 Available from: URL: <http://www.lovdata.no/cgi-wift/ldles?doc=/sf/sf/sf-19991227-1565.html>
8. Syse A, et.al. Utredning fra «Utvalg nedsatt av Helsedepartementet for å vurdere hvilke påstander knyttet til legemiddellignende produkter som kan eller vil føre til at produktet blir et legemiddel, og enkelte andre nærliggende problemstillinger.». Syse-utvalget 2003 December 16 Available from: URL: <http://www.legemiddelverket.no/upload/198029-syseutredningen.pdf>
9. Statens legemiddelverk. Legemiddelverket. Statens legemiddelverk 2005 July 8 [cited 2009 Mar 1]; Available from: URL: <http://www.legemiddelverket.no>
10. T5.5 Depresjoner. I: Vilberg A, red. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell 2007. 2007.

11. Läkemedelsverket. Farmakoterapi vid unipolär depression hos vuxna och äldre - behandlingsrekommendation. Läkemedelsverket 2004 September 13 [cited 2009 Mar 2]; Available from: URL: <http://www.lakemedelsverket.se/upload/H%C3%A4r%20och%20sjukv%C3%A5rd/behandlingsrek/depressionvuxna.pdf>
12. HAMILTON M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23: 56-62.
13. Norsk legemiddelhåndbok. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell 2007 Available from: URL: <http://www.legemiddelhandboka.no>
14. Läkemedelsverket. Läkemedelsverket 1998 December 21 Available from: URL: <http://www.lakemedelsverket.se>
15. Butterweck V, Schmidt M. St. John's wort: role of active compounds for its mechanism of action and efficacy. Wien Med Wochenschr 2007; 157: 356-61.
16. Madabushi R, Frank B, Drewelow B, et al. Hyperforin in St. John's wort drug interactions. Eur J Clin Pharmacol 2006; 62: 225-33.
17. Schulz V. Safety of St. John's Wort extract compared to synthetic antidepressants. Phytomedicine 2006; 13: 199-204.
18. Obach RS. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by constituents of St. John's Wort, an herbal preparation used in the treatment of depression. J Pharmacol Exp Ther 2000; 294: 88-95.
19. Lee JY, Duke RK, Tran VH, et al. Hyperforin and its analogues inhibit CYP3A4 enzyme activity. Phytochemistry 2006; 67: 2550-60.
20. Beerhues L. Hyperforin. Phytochemistry 2006; 67: 2201-7.
21. Singer A, Wonnemann M, Muller WE. Hyperforin, a major antidepressant constituent of St. John's Wort, inhibits serotonin uptake by elevating free intracellular Na⁺. J Pharmacol Exp Ther 1999; 290: 1363-8.
22. Cappelen A, Daae LN, Holene E, Jacobsen D, Johansen PW, Lilleeng GHB, et al. Felleskatalogen. Felleskatalogen 2001 October 12 Available from: URL: www.felleskatalogen.no
23. Vitusapotek, Byporten. 7-3-2009.
Ref Type: Personal Communication
24. Kasper S, Anghelescu IG, Szegedi A, et al. Superior efficacy of St John's wort extract WS 5570 compared to placebo in patients with major depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial [ISRCTN77277298]. BMC Med 2006; 4: 14.

-
25. Fava M, Alpert J, Nierenberg AA, et al. A Double-blind, randomized trial of St John's wort, fluoxetine, and placebo in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 441-7.
 26. Bjerkenstedt L, Edman GV, Alken RG, et al. Hypericum extract LI 160 and fluoxetine in mild to moderate depression: a randomized, placebo-controlled multi-center study in outpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 40-7.
 27. Hem E. Johannesurt mot depresjon? *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 91.
 28. Anghelescu IG, Kohnen R, Szegedi A, et al. Comparison of Hypericum extract WS 5570 and paroxetine in ongoing treatment after recovery from an episode of moderate to severe depression: results from a randomized multicenter study. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39: 213-9.
 29. Barrette EP, Basch E, Basch S, Bent S, Boon H. St. John's wort (Hypericum perforatum L.). THE U S NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE 2008 March 1 [cited 2009 Feb 20]; Available from: URL: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-stjohnswort.html>
 30. Will-Shahab L, Bauer S, Kunter U, et al. St John's wort extract (Ze 117) does not alter the pharmacokinetics of a low-dose oral contraceptive. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 287-94.
 31. Bonetto N, Santelli L, Battistin L, et al. Serotonin syndrome and rhabdomyolysis induced by concomitant use of triptans, fluoxetine and hypericum. *Cephalalgia* 2007; 27: 1421-3.
 32. Zhou S, Chan E, Pan SQ, et al. Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's wort. *J Psychopharmacol* 2004; 18: 262-76.
 33. Linde K, Berner M, Egger M, et al. St John's wort for depression: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 99-107.
 34. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Efficacy and tolerability of Hypericum perforatum in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 118-27.